

Testing for G6PD-defekt før primakinbehandling

- Praksis ved norske sykehus –



Prosjektoppgave 2010

Nina Foerster og Kristin Gladheim

Veileder:

Prof. Dr. Med Bjørn Myrvang, Ullevål Universitetssykehus

ABSTRACT

Glucose-6-phosphate-dehydrogenase (G6PD) deficiency is the most common enzyme deficiency worldwide, with the highest prevalence in Africa, Middle East and Southeast Asia. When patients with G6PD deficiency are treated with primaquine due to a malaria infection caused by *P. vivax* or *P. ovale*, they are in risk of developing a primaquine induced haemolytic anaemia.

According to WHO guidelines, patients who are in risk of having the G6PD deficiency should be screened before primaquine treatment is started. In Norway we have no such guidelines. To minimize the risk of relapsing malaria infection, the Norwegian policy has been to treat *P. vivax*- and *P. ovale* infections with primaquine. Due to increasing immigration, the G6PD deficiency can be found in the Norwegian population. The objective of our study was to investigate if the Norwegian Hospitals perform screening for the enzyme deficiency before they start primaquine treatment. We have sent a questionnaire to all the Norwegian University Hospitals. Through our study we found that the hospitals have different procedures. Some of the hospitals screen patients in risk of having G6PD deficiency, others do not. Our main objective has been to make a suggestion to implement national guidelines for screening procedures before primaquine treatment is started. We conclude that patients regardless of sex, with genetic background from Africa, Middle East and Southeast Asia should be screened. Due to the small amount of *P. vivax* and *P. ovale* infections yearly, a centralization of the analysis may be cost beneficial.

INNHold

ABSTRACT	2
INNLEDNING	4
METODE OG MATERIALE	5
RESULTATER	6
GLUKOSE-6-PHOSPHATE-DEHYDROGENASE (G6PD) DEFECT	6
MALARIA	8
PRIMAKIN	10
PRIMAKININDUSERT HEMOLYTISK ANEMI	11
TESTING.....	11
SPØRREUNDERSØKELSEN	13
DISKUSJON	14
KONKLUSJON	15
REFERANSER	16
VEDLEGG 1 – UTSENDT SPØRREUNDERSØKELSE.....	18

INNLEDNING

I denne oppgaven har vi ønsket å undersøke hvilken praksis norske sykehus har for testing av glukose-6-phosphate-dehydrogenase (G6PD) defekt før igangsetting av primakinbehandling av *P. vivax*- og *P. ovale*-infiserte pasienter. Vi har undersøkt sammenhengen mellom G6PD-defekt, malariainfeksjon, primakinbehandling og hemolytisk anemi. Det finnes per i dag ingen nasjonale retningslinjer for testing av G6PD-defekt før igangsetting av primakinbehandling. Et overordnet mål med denne oppgaven har vært å undersøke dagens praksis på norske universitetssykehus og på bakgrunn av dette og relevant litteratursøk, utarbeide et forslag til nasjonale retningslinjer.

Primakin er et malariamiddel som brukes ved malariainfeksjoner forårsaket av protozoene *P. vivax* og *P. ovale*. Malariainfeksjonen forårsaket av disse protozoene er som regel ikke alvorlig, men protozoene formerer seg og lagres i leveren. Dermed kan de gi residiv uker og måneder etter primærinfeksjonen. I Norge har det vært vanlig praksis å behandle *P. vivax*- og *P. ovale*-infiserte pasienter med primakin for å unngå residivinfeksjoner. Primakin er imidlertid kjent for å kunne indusere alvorlig hemolytisk anemi hos personer med G6PD-defekt. Ved enzymdefekt reduseres de røde blodcellenes evne til å beskytte seg mot ytre påvirkninger, som for eksempel medikamentet primakin.

G6PD-defekt er en utbredt enzymdefekt på verdensbasis, med størst utbredelse i Afrika, Midtøsten og sørøst Asia. På grunn av økt emigrasjon og flyktningsstrøm vil G6PD-defekt nå også finnes i den norske befolkningen. Dersom man tester pasienter i risikogrupper for enzymdefekten og tilpasser primakinbehandlingen deretter, kan man unngå en primakinindusert hemolytisk anemi.

METODE OG MATERIALE

Et overordnet mål for vår oppgave var å utarbeide forslag til nasjonale retningslinjer for testing av G6PD-defekt før igangsetting av primakinbehandling hos *P. vivax*-/*P. ovale*-infiserte pasienter. Arbeidet har derfor bestått av både litteratursøk og spørreundersøkelse.

Første delen av oppgaven består av et litteratursøk om malaria, G6PD-defekt, primakinbehandling og primakinindusert hemolytisk anemi. For å finne relevant litteratur har vi utført litteratursøk i PubMed. Vi har begrenset søket vårt til sammenheng mellom malaria og G6PD-defekt, malaria og hemolytisk anemi, og malaria og primakinbehandling.

Vi har også brukt søkemotoren Google, med de samme søkekriteriene som over.

Andre delen av oppgaven baserer seg på en spørreundersøkelse vi har gjennomført på infeksjonemedisinske avdelinger på alle universitetssykehusene i Norge. Vi har sendt ut anonyme spørreskjemaer til avdelingsoverlegene for de respektive infeksjonsavdelingene. Gjennom spørreskjemaene ønsket vi å kartlegge rutineene for testing av G6PD defekt før igangsetting av primakinbehandling hos *P. vivax*-/*P. ovale*-infiserte pasienter (se nærmere under resultater). Av de syv spørreskjemaene vi sendte, har seks skjemaer blitt besvart og sendt i retur til oss.

(Se Vedlegg 1 – utsendt spørreundersøkelse).

For å utarbeide retningslinjene har vi tatt utgangspunkt i relevant litteratur og svar på spørreundersøkelsene. Vi har i tillegg hatt telefon- og mailkontakt med Klinisk kjemisk avdeling på Ullevål Universitetssykehus (23) og markedsjef i MediNor (22).

RESULTATER

Glukose-6-phosphate-dehydrogenase (G6PD) defekt

Glukose-6-phosphate-dehydrogenase (G6PD) defekt rammer over 400 millioner mennesker og er med dette verdens mest utbredte enzymdefekt. Den rammer i hovedsak mennesker med etnisk bakgrunn fra områder der malaria er utbredt. Dette fremmer hypotesen om at G6PD-defekt virker som en beskyttende faktor for morbiditet hos malariapasienter (1,2). Via naturlig seleksjon har defekten økt i antall i områder der store deler av befolkningen er infisert med malaria (1,2).

Glukose-6-phosphate-dehydrogenase er et hastighetsbegrensende enzym i pentosefosfatmetabolismen ved å katalysere reduksjonen av NADP til NADPH. NADPH er av cellenes viktigste beskytter mot oksidativt stress. I motsetning til de fleste av menneskekroppens andre celler, har erytrocyttene ikke evne til å danne NADPH på andre måter enn via pentosefosfatmetabolismen. Erytrocytter er derfor spesielt sårbare for oksidativt stress ved G6PD-defekt (3).

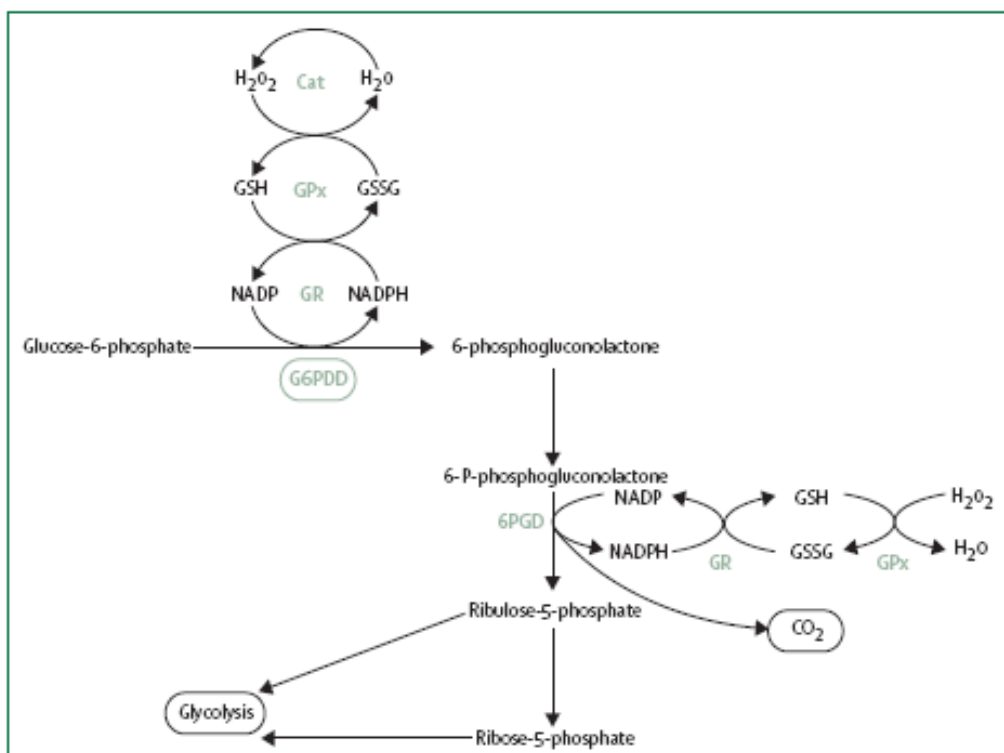


Fig. 1. Pentosefosfatmetabolismen. Frie oksygenradikaler (H_2O_2) dannes bl.a. gjennom metabolisering av medikamenter. Figuren viser hvordan G6PD er viktig for reduksjon av de skadelige forbindelsene. (Figur hentet fra ref. 9)

De fleste med G6PD-defekt er symptomfrie og lever hele sitt liv uvitne om mutasjonen. Defekten kommer først til syne ved interaksjon med medikamenter, fødestoffer eller infeksjoner som utfordrer erytrocyttenes evne til å redusere frie oksygenradikaler. Det kliniske bildet viser seg ved akutt hemolyse. Symptomene inntreffer i løpet av dager i form av slapphet, hodepine og ofte ryggsmarter (8).

Er hemolysen medikamentindusert, vil klinisk målbar hemolyse, ikterus og bilirubinuri sees typisk 24-72t etter medikamentinntak, og en forverring av den hemolytiske anemien kan måles i inntil 7-8 dager (9). Etter seponering av medikament vil man etter 7-8 dager se en spontan bedring av Hb (9). I tillegg til primakin, er det nå beskrevet mange andre medikamenter som gir økt hemolyserisiko hos pasienter med G6PD-defekt, blant annet ulike sulfonamider, dapson, nitrofurantoin og acetanilide(10). Hemolytisk anemi etter inntak av Fava-bønner ble beskrevet allerede tidlig på 1900-tallet. Sykdommen er nå kjent som favisme og skyldes G6PD-defekt(9). Infeksjoner er sannsynligvis den vanligste årsaken til hemolyse ved G6PD defekt. Mulige patogener er hepatitt virus A og B, cytomegalovirus, salmonella typhi og enkelte luftveismikrober(9).

G6PD genet viser stor polymorfisme og 140 ulike mutasjoner er allerede blitt beskrevet (3,4). Mutasjonene viser seg fenotypisk i form av redusert antall enzyimmolekyler, strukturelle forandringer i enzyimmolekylet, eller begge deler. Genet arves X-bundet(3). Dette fører til at hemizygote menn oftest rammes hardere enn heterozygote kvinner. I høyendemiske områder kan man se homozygote kvinner med mutasjoner på begge X-kromosomene. Dette gir en mosaikk som fenotypisk kan ligne hemizygote menn (3,5).

Prevalensen av G6PD-defekt varierer sterkt rundt om i verden. De høyeste forekomstene finner vi i Afrika, Midtøsten og sørøst Asia (6,7,9), men på grunn av økt emigrasjon og flyktningstrøm vil G6PD-defekt nå også finnes i den norske befolkningen.

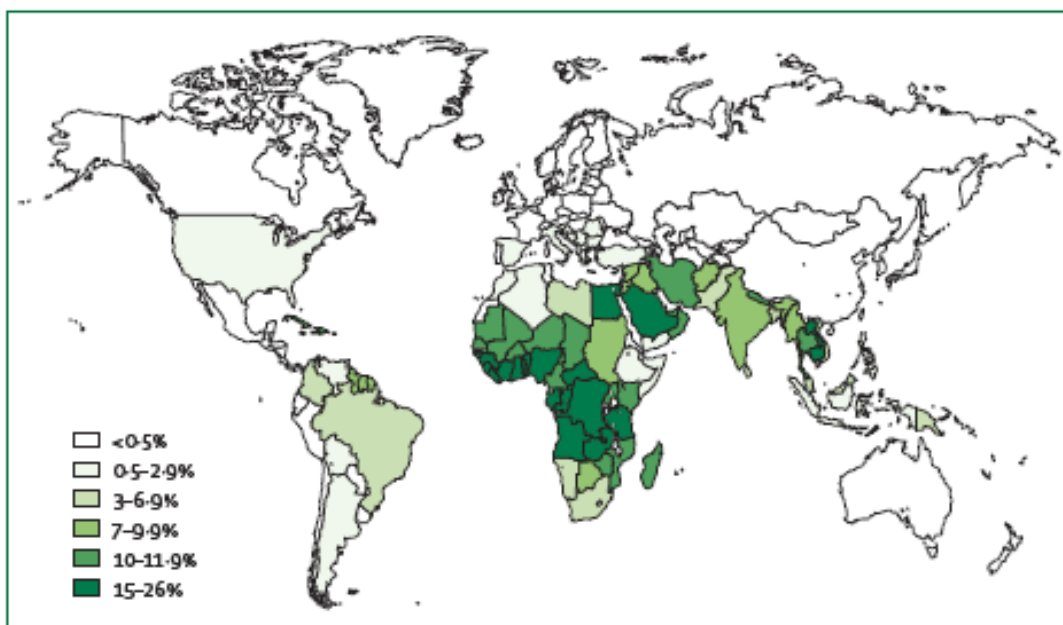


Fig. 2. Utbredelse av G6PD defekt (9).

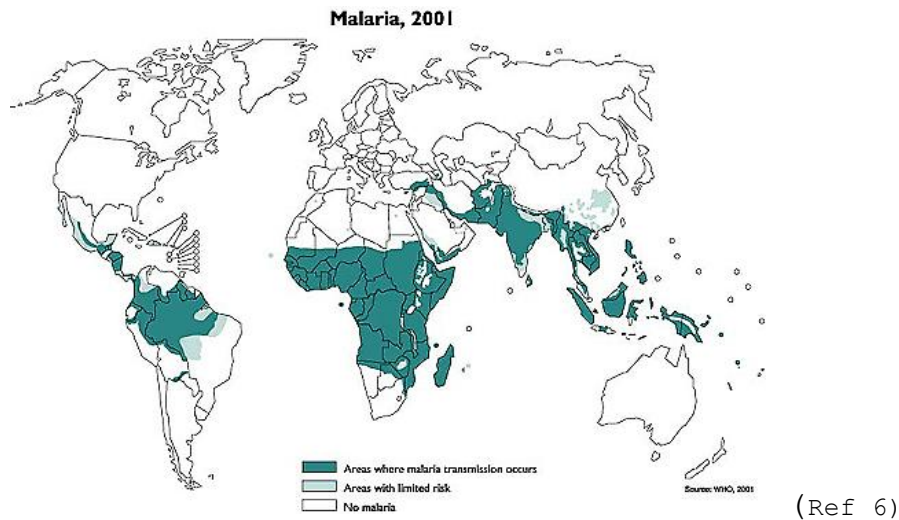
Malaria

Malaria er en febersykdom som utgjør et stort helseproblem på verdensbasis. Sykdommen er endemisk i 109 land. 40% av jordens befolkning bor i disse landene (11). Personer som blir behandlet for malaria i Norge, er i stor grad personer med utenlandsk opprinnelse som har vært tilbake i sitt opprinnelige hjemland og besøkt familie og kjente (12). Befolkningen i malariaendemisk land vil opparbeide seg en naturlig beskyttelse mot malaria, men denne beskyttelsen vil derimot forsvinne etter noen år ved opphold utenfor malariaendemisk område (13). Mange innvandrere som tidligere har ervervet malariabeskyttelse, reiser derfor på besøk til sitt opprinnelige hjemland uvitende om nødvendigheten av malariaprofylakse.

	2003	2004	2005	2006	2007
<i>P. falciparum</i>	38	46	26	27	16
<i>P. vivax</i>	9	8	5	8	6
<i>P. ovale</i>	3			1	2
<i>P. malariae</i>			1	1	2

Tabell 1. Antall personer smittet av malaria fra 2003 til 2007 fordelt på *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* og *P. malariae*. (Data hentet fra ref 12,13).

Malaria skyldes smitte av Plasmodiumprotozoen. Protozoen overføres til mennesker ved stikk av hunnmyggen Anopheles. Det finnes 172 ulike typer av Plasmodiidae, men kun fem typer kan infiserer mennesker; *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* og *P. knowlesi* (14). Den geografiske utbredelsen til hver Plasmodiumtype er ulik. *P. falciparum* er utbredt i tropisk Afrika, Sørøst-Asia, deler av Oseania og i Amazonasområder. *P. vivax* er den andre hyppigste årsaken til malaria etter *P. falciparum* og utgjør de fleste malariatilfellene utenfor Afrika. Den er endemisk utbredt i Midt- Østen, Asia, Osceania, Sentral- og Sør Amerika og østlige deler av Afrika (11,14). *P. ovale* utgjør en mindre del av malariatilfellene. Den er utbredt i tropiske strøk i Afrika, men man kan også finne den i Filipinene, Øst-Indonesia og Papua New Guinea (14). *P. malariae* finnes endemisk i Sør-Amerika, Asia og Afrika. (11). *P. knowlesi* som er utbredt i sørøst-Asia, har de siste årene blitt kjent som en plasmodium som kan infisere mennesker (13). De fire siste nevnte parasittene vil sjelden gi alvorlige komplikasjoner, i motsetning til *P. falciparum* som betegnes malign malaria pga fare for alvorlig organ dysfunksjon (11).



Figur: Utbredelse av malaria (12). (Ikke fordelt på ulike parasitter, se tekst for detaljer om utbredelse for den enkelte parasitt.)

De fem plasmodiene har samme livssyklus. Når mygg som er infisert med sporozoitter stikker mennesker, vil parastittene overføres via myggens spytt. I menneskene føres sporozoittene med blodet til leveren. Her vil det skje en modning til leverschizonter. Etter en til tre uker vil shizontene overføres til blod og infiserer røde blodceller hvor de så multipliseres. Etter 48 til 72 timer vil de røde blodcellene ruptere og merozoitter frigjøres i blodet. Merozoittene trenger inn i nye røde blodceller og danner en ny syklus. Noen merozoitter modnes til kjønnseller, gametocytter, og overføres til mygg ved nye stikk (15).

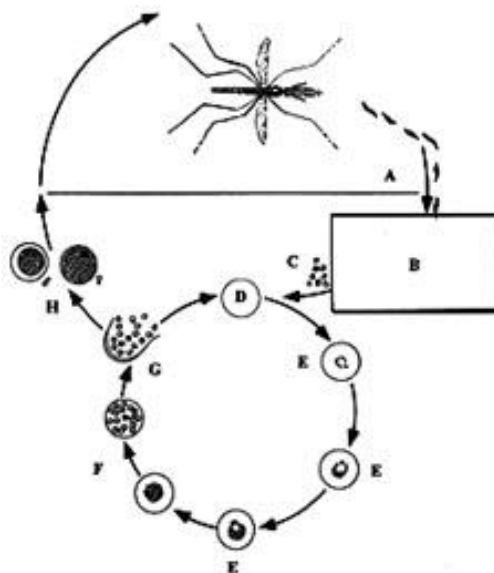


Fig4: Malarias livssyklus i mennesker. *P. vivax* og *P. ovale* skiller seg fra de andre malariaprotosoene ved at hypnozoitter lagres i leveren. Primakin er eneste medikamentet på markedet som kan utrydde disse hypnozoittene (15).

P. vivax og *P. ovale* skiller seg fra de andre protozoene ved at de danner hypnozoitter som blir liggende i dvale i leveren. Uker eller måneder (noen tilfeller år) etter primærinfeksjonen, kan disse hypnozoittene forårsake residiv. For å bli kvitt leverstadiene av hypnozoittene, er det nødvendig med primakinbehandling.

Primakin

Primakin, første gang introdusert i 1950, er det eneste malariamiddelet på markedet som utrydder hypnozoittene i leveren (14). Primakinbehandling er indisert når *P. vivax* eller *P. ovale* er påvist i blodet, og minsker sannsynligheten for residiv. Sannsynlighet for residiv og tidspunkt etter primærinfeksjonen, er avhengig av den geografiske opprinnelsen til den enkelte *P. vivax*-/*P. ovale*-parasitten (11). Infeksjoner med *P. vivax* i Sørøst Asia vil residivere med en frekvens på 50-60%, mens 30% av *P. vivax*-infeksjonene i Indonesia vil gi residiv. Det Indiske subkontinentet gir laveste residivfrekvens på 15 til 20% (11). Den totale risiko for residiv på verdensbasis er likevel høy, da over 1 av 5 pasienter smittet med *P. vivax* vil oppleve residiv uavhengig av i hvilket geografisk område smitten har skjedd (14).

Primakin er et 8-aminoquinoline. Middelet tas per oralt. Det absorberes fra gastrointestinaltraktus og konsentreres i lever, hjerne, hjerte, lunger og skjelettmuskulatur. Høyeste plasmakonsentrasjon er nådd etter 1 til 3 timer. Det har en halveringstid i plasma på 4 til 9 timer, og skilles ut med urinen. Metabolismen er komplisert og lite forstått (14). Primakin gis i kombinasjon med klorokin, da middelet har liten effekt på parasittene i blodet (11). Det er først etter avsluttet klorokinbehandling og når pasienten har reist fra malariaendemisk området at primakinbehandling igangsettes. Behandlingen kan da gis poliklinisk.

Behandlingsregimet med primakin i Norge er som følger (16):

Voksne: 15 mg base/døgn x 1 i 14 dager.

Barn: 0,25 mg base/kg kroppsvekt/døgn x1 i 14 dager.

I enkelte områder i verden kan parasittene ha redusert følsomhet for primakin. Da kan dosen høynes til 22,5 mg eller 30 mg base/døgn i 14 dager. Eventuelt kan behandlingens lengde økes til fire uker med normal behandlingsdose.

Primakinindusert hemolytisk anemi

Hemolytisk anemi er den vanligste kliniske manifestasjonen av G6PD-defekt (2,3). Ved primakinbehandling av *P. vivax* og *P. ovale* utsettes erytrocyttene for oksidativt stress. De deformerte erytrocyttene vil bli fjernet av reticuloendotelialsystemet, og hemolyse sees 1 til 3 dager etter at primakin er gitt (3,6,9). Alvorlighetsgraden av hemolysen varierer i forhold til ulike faktorer; G6PD-genotyper, dose og over hvor lang tid den totale dosen gis. Ved *P. falciparum*-infeksjoner vil en høy parasitemi alene kunne forårsake en alvorlig hemolytisk anemi, da det er en lineær sammenheng mellom parasitemi og grad av hemolytisk anemi. Ved *P. vivax*-infeksjoner vil man ikke se en alvorlig hemolyse, fordi parasitemien er lavgradig. En eventuell alvorlig reduksjon av hemoglobinmengden hos *P. vivax*-infiserte pasienter vil derfor hovedsakelig sees først ved primakinbehandling (3).

Primakin har kort halveringstid i plasma. Dersom man ikke avdekker en G6PD-defekt før igangsetting av primakinbehandling, kan det utvikles hemolyse hos pasienter med enzymdefekten. Så lenge medikamentet blir seponert er hemolysen som oftest selvbegrensende (6). Ved alvorlig G6PD-defekt kan det likevel utvikle seg en så stor hemolyse at adekvat tilleggsbehandling kan bli aktuelt, selv om medikamentet seponeres (3). Aktuell tilleggsbehandling er i slike tilfeller glukokortikoider og immunsuppresjon (17).

Tatt overnevnte faktorer i betraktning, er internasjonale anbefalinger fra WHO for primakinbehandling hos *P. vivax*-/*P. ovale*-infiserte pasienter med G6PD defekt slik (11):

Mild G6PD defekt: 0,75 mg base/kg kroppsvekt en gang i uken i 8 uker.

Ved alvorlig G6PD defekt skal primakin ikke gis.

Testing

Økt immigrasjon og reiseaktivitet fra land med høy prevalens av G6PD-defekt har gjort testing aktuelt i Norge. WHO skriver i sine anbefalinger at såfremt det er praktisk mulig skal testen utføres på pasienter fra risikoland før oppstart av primakinbehandling (11,18). Dette understrekes også i nasjonale og internasjonale studier fra de senere år (3,9,14,19,20).

Det finnes mange analysemuligheter for G6PD-defekt. Raske og enkle semikvantitative tester i form av fluorescence spot-tester brukes hovedsakelig til store populasjonsscreeninger og i rurale strøk, mens molekylære metoder brukes hovedsaklig til medisinsk forskning. Sistnevnte kan i tillegg til å påvise en defekt, også bestemme hvilken type mutasjon som foreligger.

For diagnostiske formål anbefales kvantitative, spektrometiske analyser der G6PD-aktiviteten analyseres ut fra graden av absorpsjon ved 340nm (9,20).

En av testene som brukes i Norge er ett test-kit fra Trinity Biotech; en modifisering av de spektrometiske metodene utviklet av Kornberg og Horecker og av Lohr og Waller (21). Man nytter fullblod i form av EDTA, citrat eller ACD, der G6PD aktiviteten holder seg stabil i en uke ved 2-8°C (21). Styrken til denne testen er dens evne til å kvantifisere aktiviteten til G6PD med stor nøyaktighet (21). Den kliniske svakheten er dens noe mangelfulle evne til å avdekke heterozygote kvinner, men siden disse kvinnene svært sjelden vil utvikle alvorlig hemolytisk anemi ved primakinbehandling, regner man fortsatt denne testen for gullstandard innen klinisk diagnostikk (9,20). Resultatene angis i U/10¹²RBC. Referanseområdet strekker seg fra 200-400 U/10¹²RBC (22), og verdier helt ned i 10,8 U/10¹²RBC kan detekteres (21). Lave verdier tyder på G6PD-defekt, normale verdier taler mot defekt, men utelukker den ikke (22). Dette gjelder spesielt heterozygote kvinner som ofte ligger i nedre normalområdet. Veiledende pris for ett test-kit bestående av 20 tester er pr. 24.09.09 kr 1926,- eks mva (23). Testen krever i tillegg utstyr til spektrometri(20). Tidsmessig regnes at 1 erfaren laboratoriemedarbeider utfører testen på 60-90min (24).

Spørreundersøkelsen

Av de syv spørreskjemaene som ble sendt ut, var det seks som ble returnert til oss.

Spørreundersøkelsen var anonymisert.

Resultatene fra spørreundersøkelsen:

- 4 av 6 sykehus utfører testing av G6PD-defekt før oppstart med primakinbehandling av *P. vivax*-/*P. ovale*-infiserte pasienter. (Jf. spørsmål 1 i spørreundersøkelsen.)
- Ingen av de fire sykehusene utfører testing av *alle* pasienter med *P. vivax*-/*P. ovale*-infeksjon. (Jf. spørsmål 2 i spørreundersøkelsen.)
- Alle de fire sykehusene som utfører testing begrenser undersøkelsen til pasienter med genetisk bakgrunn fra visse utvalgte geografiske områder. (Jf. spørsmål 3 i spørreundersøkelsen.)
- Valg av geografisk område er forskjellige fra de ulike sykehusene (Jf. spørsmål 4 i spørreundersøkelsen):
 - Sykehus *a*) tester menn av afrikansk opprinnelse og menn av kinesisk etnisitet. I enkelte tilfeller tester dette sykehuset også menn fra Midtøsten.
 - Sykehus *b*) tester kun personer fra Afrika (oppgir ingen kjønnsforskjell).
 - Sykehus *c*) tester personer fra Afrika og Asia (oppgir ingen kjønnsforskjell)
 - Sykehus *d*) tester afrikanere, asiater og personer fra Middelhavsland (oppgir ingen kjønnsforskjell).
- Ved 2 av sykehusene utfører sykehusets laboratorium testen. (Jf. spørsmål 4 i spørreundersøkelsen.)
- Ett sykehus benytter "Trinity Biotech". Test som benyttes av det andre sykehuset er ukjent. (Jf. spørsmål 5 i spørreundersøkelsen.)

Ut fra disse resultatene ser man at sykehusene har ulike rutiner for om testing av G6PD-defekt før oppstart av primakinbehandling utføres. Det er i tillegg ulike rutiner for hvilke pasienter de velger å teste.

DISKUSJON

Det finnes ingen nasjonale retningslinjer for testing av G6PD-defekt før oppstart av primakinbehandling i Norge. Spørreundersøkelsen viser at praksis ved de norske universitetssykehusene er ulik, og vi mener det er behov for felles retningslinjer for om testing bør gjøres, hvem som eventuelt skal testes og hvordan dette praktisk skal gjennomføres.

I Norge har det vært vanlig praksis å behandle *P. vivax*- og *P. ovale*-infiserte pasienter med primakin for å unngå residivinfeksjoner. Internasjonale retningslinjer utarbeidet av WHO sier at såfremt primakin nyttes, skal pasienter fra land med høy forekomst av G6PD-defekt testes for dette i forkant. Dette kan forsvares med at risikoen for å utvikle alvorlig hemolytisk anemi under primakinbehandling hos pasienter med G6PD-defekt, er betydelig forøket i forhold til normalbefolkningen.

Et alternativ til å ikke teste for G6PD-defekt før oppstart av primakin, er å følge opp pasienten med kontroll av u-Hb, s-Hb, s-LD og s-bilirubin 1-2døgn etter behandlingsstart(17). Ut fra disse parametrene, samt klinikken, må man vurdere grad av hemolyse, om medikamentet bør seponeres og eventuelt om tileggsbehandling for hemolyse bør gis. Ved å teste på forhånd kan man unngå å påføre pasienten denne unødvendig risikoen. I tillegg kan man samfunnsøkonomisk tenke seg at en testing i forkant vil være mer kostnadsbesparende enn kontroller og eventuell behandling av komplikasjoner i etterkant.

Risikoen for hemolytisk anemi må veies opp mot nytten av behandlingen. Hos pasienter med høy grad av enzymdefekt, kan det være et bedre alternativ å behandle residivene med klorokin. Oftest vil disse residivene være milde og etter hvert vil sykdommen dø ut. Behandlingen kan derfor ikke ansees som livsnødvendig. Det anbefales derfor å unngå primakinbehandling hos pasienter med alvorlig G6PD-defekt. Ved mild enzymdefekt kan man vurdere en lavere dose over lengre tid. I denne sammenhengen er vi avhengige av kvantitative resultater for G6PD-aktiviteten. Til kliniske forhold anbefales kvantitative, spektrometriske analyser av G6PD-aktiviteten. Erfaringen med Trinity Biotech's test-kit har vært god ved Ullevål Universitetssykehus, men denne informasjonen er subjektivt basert og ikke sammenlignet med andre alternativer.

Prevalensen av G6PD-defekt varierer rundt om i verden. Høy forekomst sees spesielt i Afrika, Midtøsten og sørøst Asia. Det anbefales derfor at testing begrenses til pasienter med etnisk bakgrunn fra disse områdene. Både menn og kvinner bør testes. Ved å teste kvinner kan man avdekke de som er homozygote, samt få en indikasjon på heterozygote kvinner ved at disse ofte ligger i nedre del- eller like under normalområdet for G6PD-aktivitet.

I Norge er det rapportert om en årlig forekomst av *P. vivax*- og *P. ovale*-infeksjoner på 5-12 tilfeller de siste årene. Dette viser at omfanget av G6PD-defekt-tester for dette formål er svært begrenset. Testene kjøpes inn i pakninger på 20stk, har begrenset holdbarhet, krever trent personale og utstyr til spektrometri. Av økonomiske og kvalitetsmessige hensyn er en sentralisering av laboratoriearbeidet fornuftig.

KONKLUSJON

Vi har utført en litteraturstudie som entydig peker mot at man bør utføre testing for G6PD-defekt før man setter i gang primakinbehandling.

Det finnes ingen nasjonale retningslinjer for testing av G6PD-defekt før oppstart av Primakinbehandling. Spørreundersøkelsen fortalte oss at praksisen i Norge er ulik fra sykehus til sykehus, og at felles retningslinjer bør utarbeides.

Med utgangspunkt i litteratursøk, spørreundersøkelsen, egne vurderinger og WHO sine anbefalinger; har vi kommet fram til følgende forslag til retningslinjer;

1. Det bør utføres testing for G6PD før igangsetting av primakinbehandling.
2. Testingen bør begrenses til pasienter med genetisk bakgrunn fra; Afrika, Midtøsten og sørøst Asia. Testingen bør foretas på både kvinner og menn.
3. Testingen bør sentraliseres.
4. Testen bør baseres på kvantitativ, spektrometisk analyse av G6PDaktiviteten. Et godt alternativ er Trinity Biotech's test-kit, som nå brukes ved UUS.
5. Ved positivt svar på testen:
 - a. Ved alvorlig G6PD-defekt: primakin skal ikke gis. Eventuelle residiv behandles med klorokin.
 - b. Ved mild G6PD-defekt: risiko for alvorlig hemolytisk anemi må vurderes opp mot nytten ved medisinerings. Ofte er lavdosebehandling med primakin over lengre tid ett godt alternativ.

REFERANSER

1. Cappadoro M, Griibaldi G, O'Brian E, Turrini F, Mannu F, Ulliers D, Simula G, Luzzatto L, Arese P: Early phagocytosis of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) - deficient erythrocytes parasitized by *Plasmodium falciparum* may explain malaria protection in G6PD deficiency. *Blood* 1998, 92: 2527-2534
2. Ruwende C, Hill A: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria. *J Mol Med* 1998, 76: 581-588.
3. Beutler E, Duparc S, G6PD Deficiency Working Group: Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Antimalarial Drug Development: *Am J Trop Med Hyg* 2007, 77(4): 779-789.
4. Beutler E, Vulliamy TJ: Hematologically important mutations: glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Blood Cells Mol Dis* 2002, 28: 93-103.
5. Beutler E, Yeh M, Fairbanks VF: The normal human female as a mosaic of X-chromosome activity: studies using the genes of G6PD deficiency as a marker. *Proc Natl Acad Sci USA* 1962, 48: 9-16
6. Frank JE: Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician* 2005, 72: 1277-1282.
7. WHO working group: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull World Health Organ* 1989, 67: 601-611.
8. Coewin Q, Edwards: Anemia and the liver. Hepatobiliary manifestations of anemia. *Clin Liver Dis* 2002, 6: 891-907.
9. Cappellini MD, Fiorelli G: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008, 371: 64-74.
10. Luzzatto L, Metha A, Vulliamy T: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th edn. Columbus: McGraw-Hill, 2001: 4517-4553.
11. WHO: Guidelines for treatment of malaria. ISBN 92 4 154694 8, WHO Press, Switzerland 2006.
12. Forebygging av malaria hos reisende 2009. Folkehelseinstituttet, CTID, UUS, Norsk forening for infeksjonsmedisin, Leger i samfunnsmedisinsk arbeid, FIRM Norge.
13. Folkehelseinstituttet 2009: Smittsomme sykdommer fra a-å. Internett: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5799&MainArea_5661=5799:0:15,1904:1:0:0:::0:0&MainLeft_5799=5544:55943::1:5800:77:::0:0
14. Baird JK, Hoffmann SL: Primaquine Therapy for Malaria. *Clinical Infectious Diseases* 2004, 39: 1336-1345.
15. Myrvang B: Malaria. *Tidsskr Lægeforen* 2000; 120: 1648-1652.
16. Gundersen SG: "Midler mot protozoer". In: *Legemiddelhåndboken* 2007. ISBN: 978-82-90732-09-2, Fagbokforlaget AS, Oslo 2007, pp 668-669.
17. Wisløff F, Sandset PM: "Blodsykdommer". In: *Legemiddelhåndboka* 2007. ISBN: 978-82-90732-09-2, Fagbokforlaget AS, Oslo 2007, p. 153.
18. WHO, global malaria programme (GMP). Nettside: <http://apps.who.int/malaria/>
19. Norsk barnelegeforening: 3.11 Malaria (2009) Versjon 2006: Claus Klingenberg, Bjørn Myrvang, Petter Brandtzæg. Revidert versjon 2009: Claus Klingenberg, Petter Brandtzæg. Nettdress: <http://www.legeforeningen.no/id/110284.0>

20. Minucci A, Giardina B, Zuppi C, Capoluongo E: Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Laboratory Assay: How, When and Why? IUBM Life 2009, 61(1): 27-34.
21. Trinity Biotech, Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) Kit, pakningsvedlegg.
22. Daae LNW, Lillesund GSB, Urdal P: Blåboka 2006 - Laboratoriemedisinske undersøkelser ved Oslo-sykehusene i Helse Øst. Bra-Trykk A/S, Oslo 2006. Nettugtave: <http://uus.no/labus>.
23. Medinor, v/ Guri Nilsen, markedssjef (personlig meddelelse)
24. Klinisk kjemisk avdeling, UUS (personlig meddelelse)

VEDLEGG 1 – UTSENDT SPØRREUNDERSØKELSE

Kartlegging av rutiner for screening for glukose-6-fosfat-defekt ved primakinbehandling ved norske sykehus.

Ring rundt deres svar.

1) Utfører dere testing for glukose-6-fosfat-defekt før oppstart av primakinbehandling?

Ja / Nei

Hvis ja;

2) Foretar dere testen på alle med P.vivax/P.ovale infeksjon?

Ja / Nei

Hvis nei;

3) Begrenser dere undersøkelsen til pasienter fra utvalgte geografiske områder?

Ja / Nei

I tilfelle; hvilke: _____

4) Utfører laboratoriet ved deres sykehus undersøkelsen?

Ja / Nei

Hvis ja;

5) Hvilken test benytter laboratoriet?

Takk!

